

Agnieszka Niemczyk, Karolina Szejnoga, Magdalena Pyryt, Agnieszka Wichary, Wioletta Szywacz,
Grzegorz Matuszny, Magdalena Zdebska, Nikola Szweda, Władysław Grzeszczak

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Zabrze

Podłoże genetyczne i diagnostyka nefropatii IgA

The genetic basis and diagnosis of IgA nephropathy

ABSTRACT

IgA nephropathy (IgAN) is one of the most common primary diseases of the glomeruli. In Europe, it accounts for up to 30% of all primary glomerulopathies. Berger's disease is characterized by different rates of progression, in some cases leading to end-stage renal failure. IgAN has a multifactorial patho-

genesis and a different role is also attributed to various genes. At present, histopathological examination of the kidney biopsy specimen is necessary to make a diagnosis. This publication will discuss the genetic basis and diagnostics of IgA nephropathy.

Forum Nefrol 2019, vol 12, no 4, 229–236

Key words: IgA nephropathy, role of genes, renal failure, immunoglobulin A

WSTĘP

Nefropatia IgA (IgAN, choroba Bergera) jest jedną z najpowszechniej występujących pierwotnych glomerulopatii na świecie. Po raz pierwszy została ona opisana w 1968 roku przez Bergera i Hinglais. Charakterystyczną cechą choroby stanowi osadzanie się w kłębuszkach nerkowych złożeń tworzonych przez kompleksy IgA.

Nefropatia IgA ma z reguły łagodny przebieg, chociaż może prowadzić do zmniejszenia współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration ratio*) wskutek uszkodzenia czynnych nefronów, a co za tym idzie — do rozwoju przewlekłej niewydolności nerek. Do jej rozpoznania dochodzi najczęściej podczas przypadkowego badania moczu, w którym stwierdza się niewielki białkomocz oraz krwinkomocz. Postawienie diagnozy wymaga przeprowadzenia badania histopatologicznego nerki.

Warto tu wspomnieć o plamicy Schönleina–Henocha (HSP, *Henoch–Schönlein purpu-*

ra), czyli zapaleniu naczyń związanym z IgA, które podobnie jak choroba Bergera jest związane z przeciwciałami IgA. Charakterystyczną cechą tego schorzenia jest osadzanie się złożeń immunoglobuliny A w małych naczyniach. Kompleksy takie można zaobserwować m.in. w naczyniach skóry, płuc, jak również nerek. W postaci nerkowej nie różni się ona od IgAN. Wiele dowodów naukowych wskazuje na istnienie związku pomiędzy HSP a chorobą Bergera. Bardzo prawdopodobna jest wspólna etiologia obu schorzeń, co wymaga jednak dalszych badań.

ETIOLOGIA I PATOGENEZA

Mechanizm rozwoju IgAN zaczyna się od produkcji kompleksów immunologicznych ubogiej w galaktozę immunoglobuliny A (GD-IgA, *galactose-deficient IgA*), które wykazują znaczne powinowactwo do mezangium. Procesy te prowadzą do ograniczenia oczyszczania osocza w nerkach (zmniejszenie klirensu) oraz nieprawidłowej odpowiedzi tkanek nerkowych.

►► Nefropatia IgA (IgAN, choroba Bergera) jest jedną z najpowszechniej występujących pierwotnych glomerulopatii na świecie. Po raz pierwszy została ona opisana w 1968 roku przez Bergera Hinglais. Charakterystyczną cechą choroby stanowi osadzanie się w kłębuszkach nerkowych złożeń tworzonych przez kompleksy IgA◀◀

Adres do korespondencji:

mgr Nikola Szweda
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Diabetologii i Nefrologii
Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
ul. 3 Maja 13–15, 41–800 Zabrze
tel.: 32 370 44 88, faks: 32 370 44 89
e-mail: nszweda@sum.edu.pl

▶▶ Nefropatia IgA pozostaje chorobą nie do końca poznaną. Na przestrzeni lat udowodniono jednak, że choroba ta wiąże się ze złogami surowiczej immunoglobuliny A1 zlokalizowanymi w mezangium ◀◀

▶▶ Nefropatia IgA występuje częściej u mężczyzn i charakteryzuje się zmiennym tempem rozwoju ◀◀

Kompleksy GD-IgA1 w mezangium mogą się wiązać z fibronektyną, CD71, kolagenem typu IV i integrzynami. Powoduje to intensyfikację działania komórek i sprawia, że rozpoczynają one wydzielanie macierzy zewnątrzkomórkowej. Dodatkowo aktywowany zostaje szlak transdukcji sygnałów NF- κ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) i zwiększa się ekspresja syntazy tlenu azotu (NOS). Angiotensyna II, czynniki profibrynolityczne oraz cytokiny [interleukina 6 (IL-6), transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β , *transforming growth factor* β), czynnik martwicy guza α (TNF- α , *tumor necrosis factor* α) oraz białko chemotaktyczne monocytów 1 (MCP-1, *monocyte chemoattractant protein-1*)] są uwalniane przez aktywowane komórki mezangium, co prowadzi do uszkodzenia nerek [1].

Zwłóknienie kłębuszkowe jest ściśle skorelowane z progresją i rokowaniem IgAN. Jak wskazują badacze, wynika to ze spadku stężenia gelsoliny osoczowej i jej osadzania w kłębuszkach nerkowych. Dodatkowym czynnikiem przyczynowym jest wysokie stężenie cytokiny TGF- β 1 w kłębuszkach, silnie związanej ze zwłóknieniem kłębuszkowym. Jak wykazali Zhang i wsp., gelsolina osoczowa wywołuje to zwłóknienie poprzez szlak transdukcji TGF- β 1–białko SMAD [2].

Nefropatia IgA jest chorobą o podłożu wieloczynnikowym, jednak na podstawie licznych dowodów naukowych stwierdzono, że jej rozwojowi istotnie sprzyjają predyspozycje genetyczne. Od wielu lat badacze poszukują korelacji pomiędzy określonymi antygenami układu HLA (*human leukocyte antigens*) a występowaniem IgAN. Związek taki stwierdzono między innymi dla: HLA-Bw-35, HLA-B12, HLA-DR4, HLA-DQB1 [3], HLA-DRB1 [3].

EPIDEMIOLOGIA

Nefropatia IgA występuje częściej u mężczyzn i charakteryzuje się zmiennym tempem rozwoju. Częstość tej choroby w poszczególnych rejonach geograficznych przedstawia się następująco:

- Japonia — około 50% wszystkich pierwotnych glomerulopatii [4];
- Europa — 10–30% wszystkich pierwotnych glomerulopatii [4], częściej występuje w Europie Północnej [3];
- Polska — brak dużych badań epidemiologicznych, prawdopodobnie częstość występowania jest zbliżona do średniej europejskiej;

— Afryka — występuje rzadko [4].

Zmienność występowania choroby Bergera w poszczególnych rejonach geograficznych jest związana z czynnikami zarówno środowiskowymi, jak i genetycznymi. Na podstawie badań Kiryluka i wsp. stwierdzono, że na występowanie IgAN mają wpływ *loci* na chromosomach 1, 6 i 22. *Loci* predysponujące do wystąpienia IgAN pojawiają się częściej w regionach zlokalizowanych w kierunku północno-wschodnim od Afryki, czym prawdopodobnie można tłumaczyć większe ryzyko wystąpienia choroby Bergera w Japonii oraz Europie Północnej [3].

Niniejsze opracowanie stanowi zatem próbę zebrania informacji na temat tej choroby, ze szczególnym uwzględnieniem aspektów genetycznych.

PODŁOŻE GENETYCZNE

IgA1 I ŚCIEŻKA JEJ GLIKOZYLACJI

Nefropatia IgA pozostaje chorobą nie do końca poznaną. Na przestrzeni lat udowodniono jednak, że choroba ta wiąże się ze złogami surowiczej immunoglobuliny A1 zlokalizowanymi w mezangium. Immunoglobulina IgA1 różni się od IgA2 przede wszystkim budową regionu zawiasowego. Część cząsteczki IgA1 zawiera pomiędzy łańcuchami ciężkimi domeny oligosacharydowe.

W syntezie powyższych domen bierze udział enzym beta-1,3-galaktozylotransferaza kodowana przez gen *CIGALTI*, która transportuje galaktozę z cząsteczek UDP-Gal.

W chorobie Bergera dochodzi do nieprawidłowej glikozylacji regionu zawiasowego, co prowadzi do zmniejszenia ilości galaktozy przyłączanej do tego regionu. Przeciwciała te określa się jako ubogie w galaktozę (GD-IgA1). Ich stężenie w surowicy osób chorych na nefropatię IgA jest istotnie wyższe niż u osób zdrowych.

U osób z chorobą Bergera odnotowano także wyższe stężenia przeciwciał IgG przeciwko regionowi oligosacharydowemu [5, 6].

Wyższe stężenie przeciwciał GdIgA1 wiąże się z ryzykiem progresji choroby. Zhao i wsp. włączyli do swojego badania 275 chorych z IgAN i kontrolowali ich stan przez 47 miesięcy. Pacjenci zostali podzieleni na grupy pod względem wzrastającego stężenia przeciwciał w surowicy krwi (grupa 1: < 236,5 j./ml; grupa 2: 236,5–312,5 j./ml; grupa 3: 312,5–407,8 j./ml; grupa 4: > 407,8 j./ml). Grupy te znacznie się różniły pod względem utrzymania czynności

własnej nerki, określonej modelem hazardu Coxa (test *log rank*, $p < 0,005$) [7]. Również w badaniach, które przeprowadzili Suzuki i wsp., wyższe stężenie tych przeciwciał oraz kompleksów immunologicznych IgA/IgG wiązało się z nasileniem krwimoczu ($p < 0,05$) oraz białkomoczu ($p < 0,005$) [8]. Przeprowadzone w Polsce badania z udziałem dzieci z nefropatią IgA oraz nefropatią Schönleina–Henocha nie dowiodły powyższego związku, potwierdziły natomiast pozytywną korelację stężenia przeciwciał GdIgA1 z narastającym stężeniem kreatyniny ($r = 0,5$) oraz spadek GFR w odpowiedzi na jego wzrost ($r = -0,37$) [9]. Stężenie GdIgA1 może zatem być brane pod uwagę jako potencjalny marker progresji choroby zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Potrzeba jednakże większej liczby badań naukowych w tym zakresie, ulepszenia metod pomiarowych, a także obniżenia kosztów związanych z przeprowadzeniem takiej diagnostyki.

MEGSIN

W 1998 roku zostały opublikowane wyniki badania Miyaty i wsp., którzy odkryli nowy gen, *megsin*, dominujący w mezangium [10]. Rok później Suzuki i wsp. wskazali, że mRNA *megsin* występuje w mezangium kłębuszków nerkowych zarówno nerek osób zdrowych, jak i nerek osób z chorobą Bergera, submikroskopowym kłębuszkowym zapaleniem nerek (SKZN), nefropatią cukrzycową, a także błoniastym kłębuszkowym zapaleniem nerek, jednak u osób z nefropatią IgA oraz nefropatią cukrzycową dochodziło do jego zwiększonej ekspresji [11].

W badaniu, którym Xia i wsp. objęli grupę 302 chińskich pacjentów z chorobą Bergera, wykazano związek między haplotypem 2093C–2180T w genie *megsin* a nefropatią IgA. Osoby z chorobą Bergera, u których nefropatia rozwijała się szybciej, częściej cechowały się obecnością wyżej wymienionego haplotypu, który wiąże się również z wyższymi wartościami białka wydalanego z moczem, nadciśnieniem tętniczym i cięższymi zmianami histologicznymi w biopsjach nerek [12].

Do odmiennych wniosków doszli Maixnerová i wsp., którzy w 2008 roku przeprowadzili badanie w czeskiej populacji 258 osób. Negatywny wpływ haplotypu 2093C–2180T został przez nich wykluczony. Ponadto stwierdzono, że może on chronić przed postępowaniem choroby, gdyż występuje istotnie częściej u chorych z IgAN i prawidłową funkcją nerek [13].

Odrębne wnioski zaprezentowali z kolei naukowcy badający inną populację etniczną. W 2016 roku Wei i wsp. opublikowali wyniki badania obejmującego północno-zachodnią populację chińskich pacjentów (351 osób z chorobą Bergera oraz 310 osób w grupie kontrolnej), w którym dowiedli, że nie istnieje związek pomiędzy skłonnością do zachorowania na chorobę Bergera a polimorfizmem *megsin* w pozycjach 2093 (*rs1055901*) i 2180 (*rs1055902*), jednak wspomniany wcześniej polimorfizm ma wpływ na pewne parametry kliniczne u osób, które już chorują na nefropatię IgA. U pacjentów z chorobą Bergera *rs1055902* oraz *rs1055901* są powiązane ze stopniem klasyfikacji histopatologicznej według Lee, a także z dobowym wydalaniem białka z moczem, natomiast *rs1055901* również z podwyższonym ciśnieniem tętniczym [14]. Autorzy ci zasugerowali także związek różnic etnicznych z rozbieżnościami dotyczącymi profili genetycznych, które tym samym mogą warunkować przebieg nefropatii IgA.

Wyniki badań sugerują zasadność dalszych poszukiwań efektywnych metod pozwalających na prognozowanie przebiegu klinicznego nefropatii IgA.

TNF- α

Czynnik martwicy guza α jest cytokiną prozapalną uczestniczącą w patogenezie licznych schorzeń nerek, w tym także nefropatii IgA. Może być syntezowany bezpośrednio w nerkach lub wydzielany przez monocyty krwi obwodowej [15].

W odniesieniu do TNF- α w całej populacji można wyróżnić trzy genotypy: *TNFA1/TNFA1*, *TNFA1/TNFA2*, *TNFA2/TNFA2*. Lee i wsp. określili częstość występowania poszczególnych genotypów odpowiednio na 59,2%, 34,2% oraz 6,6%. Nie wykazali oni jednak znaczącej różnicy w dystrybucji poszczególnych genotypów w populacji osób zdrowych oraz chorych na nefropatię IgA. W kontekście choroby Bergera istotny jest polimorfizm *TNF2*, w którym w pozycji 308 w regionie promotorowym dochodzi do tranżycji guanidyna–adenozyna. Badacze nie potwierdzili faktu, że homozygoty *TNFA2* są bardziej narażone na wystąpienie nefropatii IgA, nazwali jednak tę grupę „progresorami”. „Progresorzy” wykazywali gorsze wyniki w zakresie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego oraz obrazu histopatologicznego w biopsji nerek (częściej występowały zmiany stopnia IV lub V) [16].

▶▶Badania nad polimorfizmem genetycznym TNF- α poszerzają wiedzę naukowców na temat udziału wspomnianego mediatora w patogenezie nefropatii IgA◀◀

▶▶W nerkach osób chorych PDGF-AB/BB oraz PDGF- β R występowały w obszarach proliferacji mezangialnej, natomiast najsilniej wyrażone były w kłębuszkach ze zmianami o charakterze zrostów◀◀

Powyższe badanie wydaje się bardzo obiecujące, niestety jest obarczone kilkoma wadami, co podkreślają sami autorzy tej pracy. Przede wszystkim zostało ono przeprowadzone w zbyt małej grupie osób (76 pacjentów: 38 kobiet, 38 mężczyzn), by móc przekładać jego wyniki na ogół populacji ludzkiej. Kolejnym czynnikiem, który zmusza nas do bardziej zachowawczego podejścia do powyższego doniesienia, jest fakt, że wszystkie osoby wybrane do badania były pochodzenia koreańskiego. Nie wiadomo zatem, jak wyniki otrzymane przez zespół koreańskich badaczy odnoszą się do innych populacji lub ras. W pracy nie uwzględniono również tego, że chorzy byli leczeni różnymi metodami [16].

Badania nad polimorfizmem genetycznym TNF- α poszerzają wiedzę naukowców na temat udziału wspomnianego mediatora w patogenezie nefropatii IgA. Warto podkreślić, że istnieją publikacje naukowe opisujące wpływ leków działających na TNF- α (stosowanych głównie w leczeniu schorzeń o etiologii autoimmunologicznej) u pacjentów z IgAN [17–19]. Wspomniane prace kazuistyczne sugerują nasilenie choroby Bergera poprzez stosowanie przeciwciała skierowanego przeciwko TNF- α — adalimumabu [17, 18]. Ponadto opis przypadku autorstwa Bhagat Singh i wsp. sugeruje, że wspomniane przeciwciało może nawet indukować IgAN [18]. U opisywanej pacjentki chorującej na chorobę Leśniowskiego–Crohna IgAN rozwinęła się po rozpoczęciu leczenia adalimumabem, jednak po zmianie leku na inny inhibitor TNF- α — infliksimab — doszło do remisji choroby Bergera. Autorzy nie mają pewności, co może być przyczyną takiego zjawiska, prawdopodobne jest to bezpośrednie działanie niepożądane leku [18]. Warto jednak wspomnieć, że opisano również przypadek mogący sugerować korelację między leczeniem infliksimabem a IgAN [19]. Nie można zatem wykluczyć związku pomiędzy polimorfizmem genetycznym TNF- α a reakcją na wspomniane leki.

PDGF I TGF- β 1

Celem prac, które Niemir i wsp. prowadzili w grupie 30 pacjentów w ośrodku niemieckim, było określenie ekspresji mRNA oraz stężenia ich produktów dla płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF, *platelet derived growth factor*) oraz TGF- β 1 [20]. Wzięto w nich pod uwagę:

- dla TGF- β :
 - TGF- β 1,

- TGF- β 1 LAP (*latency associated peptide*; peptyd związany z latencją);
- dla PDGF:
 - PDGF-AB/BB (izoformy PDGF AB i BB),
 - PDGF- β R (receptor dla PDGF- β).

W przeciwieństwie do pracy dotyczącej TNF, w tym badaniu chorzy zostali dobrani pod kątem otrzymywanego wcześniej leczenia [20].

Naukowcy podzielili poddanych badaniu pacjentów na cztery grupy ze względu na występujące u nich zmiany w obrazie histopatologicznym nerek. Wśród powyższych przypadków nefropatii IgA wyróżniono chorych:

- z minimalnymi zmianami w kłębuszkach nerkowych;
- z rozlaną proliferacją mezangium (łagodną lub umiarkowaną);
- z proliferacją mezangium z segmentowymi zrostami lub półksiężycami;
- — ze znacznym, całościowym lub odcinkowym, stwardnieniem kłębuszków nerkowych [20].

W odniesieniu do PDGF zauważono jego związek ze stopniem zaawansowania procesów proliferacyjnych oraz zwłóknienia w zajętych kłębuszkach nerkowych [20]. Dla TGF- β 1 dowiedziono korelacji ze stopniem uszkodzenia cewek nerkowych oraz zaawansowaniem zmian śródmiąższowych [20].

U osób z niewielkimi zmianami w kłębuszkach ekspresja TGF- β 1 była zbliżona do ekspresji w zdrowych nerkach, natomiast wzrastała ona wraz ze stopniem zmian proliferacyjnych [20]. Interesującym odkryciem było znaczne zmniejszenie lub całkowity brak ekspresji TGF- β 1 w kłębuszkach nerkowych w zaniku lub w zmianach stwardniających. W kłębuszkach, w których oznaczono wysoką ekspresję TGF- β 1 LAP, występowała zmniejszona ekspresja TGF- β 1 i odwrotnie [20].

W nerkach osób chorych PDGF-AB/BB oraz PDGF- β R występowały w obszarach proliferacji mezangialnej, natomiast najsilniej wyrażone były w kłębuszkach ze zmianami o charakterze zrostów [20].

Biorąc pod uwagę rozkład ekspresji mRNA dla powyższych cytokin, autorzy postawili tezę, że PDGF jest odpowiedzialny za postęp choroby, szczególnie w kontekście zmian proliferacyjnych i zwłókniających, natomiast TGF- β odgrywa przeciwstawną rolę — jest czynnikiem ograniczającym szerzenie się zmian degeneracyjnych [20]. Uzasadnione są dalsze badania sprawdzające możliwość

wykorzystania tych związków jako potencjalnych markerów stopnia progresji choroby w ujęciu histologicznym.

IL-1

Interleukina 1 odgrywa istotną rolę w procesach immunologicznych, wpływając na wydzielanie licznych mediatorów prozapalnych. W organizmie człowieka jest syntezowana w dwóch formach — jako interleukina 1α oraz interleukina 1β . We krwi obwodowej IL-1 (w szczególności IL- 1α) w największym stopniu wytwarzana jest przez monocyty. Monocyty i makrofagi wydzielające IL- 1α , naciekając kłębuszki nerkowe, przyczyniają się do zwiększonej proliferacji komórek mezangium [15].

Interesującym odkryciem, dodatkowo tłumaczącym destrukcyjne działanie IL-1, jest fakt, że u chorych z nefropatią IgA dochodzi do zwiększenia ekspresji mRNA kodującego IL-1 w kłębuszkach nerkowych. Potwierdzeniem negatywnego wpływu obu powyższych zjawisk na stan nerek u osób z chorobą Bergera jest odkrycie, jakiego dokonali Yoshioka i wsp., wykazując istotny związek między ekspresją IL- 1α (także IL-6 i TNF- α) a nasileniem proliferacji komórek mezangium [15].

Inna grupa badawcza z występowaniem nefropatii IgA powiązała natomiast drugą izoformę interleukiny 1 — IL- 1β , a dokładniej — specyficzne polimorfizmy IL- 1β . W badaniach w grupie koreańskich dzieci polimorfizmami, dla których wykazano dodatnią korelację z nefropatią IgA, były polimorfizmy *rs1143627*, *rs3917356* oraz *rs1143633* [21].

IL-1RA

Antagonista receptora IL-1 jest glikoproteiną syntezowaną przez monocyty, makrofagi oraz granulocyty obojętnochłonne. Hamuje on aktywność IL-1, zajmując jej miejsce na receptorze i uniemożliwiając jej przyłączenie się do niego. Badania nad genem kodującym IL-1Ra wykazały, że w intronie 2 występują polimorfizmy o charakterze zmiennych liczb powtórzeń tandemowych. Noszą one nazwy kolejno (w zależności od liczby występujących w nich powtórzeń tandemowych) IL1RN*1 (4 powtórzenia), IL1RN*2 (2 powtórzenia), IL1RN*3 (5 powtórzeń), IL1RN*4 (3 powtórzenia) oraz IL1RN*5 (6 powtórzeń) [21].

W populacji dzieci koreańskich wykazano związek pomiędzy obecnością polimorfizmów genu antagonisty receptora IL-1 (*rs928940*, *rs439154* oraz *rs315951*) a zwiększoną podatnością na wystąpienie nefropatii IgA [21]. Bada-

nia obejmujące populację japońską wykluczyły z kolei korelację polimorfizmu IL1RN*2 ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby Bergera. Autorzy pracy zauważyli natomiast bardziej zaawansowane cechy destrukcji nerek (prolifracja mezangium, zwłóknienie śródmiąższowe) w badaniach biopsyjnych u nosicieli powyższego polimorfizmu [22].

W związku ze zwiększonym udziałem IL-1 w patogenezie IgAN należy rozważyć prawdopodobne pozytywne efekty hamowania jej działania. Aktualnie leczenie IgAN opiera się na stosowaniu leków immunosupresyjnych i przeciwnadciśnieniowych. Anakinra — antagonist receptoru dla IL-1, będący w istocie rekombinowanym analogiem IL-1Ra — jest względnie nowym lekiem immunosupresyjnym, stosowanym obecnie głównie w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów w skojarzeniu z metotreksatem [23]. Badania z wykorzystaniem anakinry, które przeprowadzili Ling i wsp. na myszach z nerkopochodnym nadciśnieniem tętniczym, wykazały redukcję włóknienia nerkowego oraz obniżenie ciśnienia tętniczego [24]. W kontekście choroby Bergera szczególnie interesujące wydaje się działanie redukujące włóknienie, gdyż proces ten przyczynia się do ciężkich powikłań w postaci schyłkowej niewydolności nerek. Celem niniejszej części artykułu jest zwrócenie uwagi na pewną możliwość terapeutyczną, jednak ze względu na brak wystarczającej liczby danych trudno jest oszacować skutki zastosowania anakinry w terapii IgAN. Istniejące przesłanki mogą jednak wskazywać na pozytywne efekty takiego leczenia choroby Bergera o nasileniu lekkim bądź umiarkowanym.

IL-10

Interleukina 10 jest plejotropową cytokiną produkowaną przez limfocyty Th2, limfocyty B, monocyty i makrofagi. Pełni funkcję inhibitora reakcji immunologicznych, do których należą produkcja cytokin przez limfocyty Th1, prezentacja antygeny oraz zależna od antygeny proliferacja limfocytów T. Wykazuje działanie przeciwzapalne. Ze względu na rolę regulacyjną w komórkowej oraz humoralnej odpowiedzi immunologicznej IL-10 jest czynnikiem ograniczającym procesy zapalne w nerkach [25].

Kitching i wsp. opublikowali wyniki badania, w którym szczurom ze sztucznie wytworzoną proliferacją komórek mezangium oraz zapaleniem kłębuszków nerkowych podawano IL-10. Wyniki dowiodły, że IL-10 nie tylko

►►W związku ze zwiększonym udziałem IL-1 w patogenezie IgAN należy rozważyć prawdopodobne pozytywne efekty hamowania jej działania. Aktualnie leczenie IgAN opiera się na stosowaniu leków immunosupresyjnych i przeciwnadciśnieniowych◀◀

►►Interesującym odkryciem, dodatkowo tłumaczącym destrukcyjne działanie IL-1, jest fakt, że u chorych z nefropatią IgA dochodzi do zwiększenia ekspresji mRNA kodującego IL-1 w kłębuszkach nerkowych◀◀

▶▶ Udowodniono, że u chorych na nefropatię IgA stężenie IL-10 w surowicy przyjmuje wartość powyżej normy ($p < 0,05$) oraz ulega podwyższeniu w kolejnych, postępujących stadiach choroby ◀◀

znacznie zmniejsza proliferację kłębuszków, ale także zmniejsza napływ makrofagów do miejsca toczącego się stanu zapalnego. Uszkodzenia tkanki w tym miejscu są istotnie mniejsze w porównaniu z grupą kontrolną. Działanie antyproliferacyjne oraz przeciwzapalne IL-10 zostało więc potwierdzone w przebiegu badania [26].

Udowodniono, że u chorych na nefropatię IgA stężenie IL-10 w surowicy przyjmuje wartość powyżej normy ($p < 0,05$) oraz ulega podwyższeniu w kolejnych, postępujących stadiach choroby.

Analizą objęto 74 pacjentów z chorobą Bergera i 34 zdrowych pacjentów grupy kontrolnej, odpowiadających im wiekiem oraz płcią. Po zmierzeniu w surowicy stężeń licznych cytokin, między innymi IL-33 i IL-10, pacjenci zostali poddani leczeniu prednizolonem w dawce 1 mg/kg/d. wraz z lekiem immunosupresyjnym. Rezultaty badań kontrolnych przeprowadzonych 8–12 tygodni później mogłyby się okazać interesujące, jednak jedynie 9 pacjentów zgłosiło się ponownie z kompletnymi wynikami badań laboratoryjnych [27].

Interleukina 10 jest kodowana na chromosomie 1, zawiera 5 eksonów i 4 introny. Opisano trzy polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (SNP, *single nucleotide polymorphism*) sekwencji promotorowych. Na tym podłożu Gao i wsp. przebadali w 2017 roku 351 pacjentów z chorobą Bergera oraz 310 pacjentów z grupy kontrolnej z populacji chińskiej, odpowiadających im wiekiem, płcią i pochodzeniem etnicznym. Z badań tych wynika, że występowanie dwóch spośród trzech SNP, a także dziedziczenie trzech sprzężonych alleli CAA koreluje ze zwiększonym ryzykiem rozwoju IgAN [28].

DIAGNOSTYKA

Podstawowym celem wykonania biopsji nerki, będącej obecnie metodą referencyjną w diagnostyce nefropatii IgA, jest rozpoznanie choroby, umożliwiające następnie dobór celowanej terapii oraz określenie odwracalności potencjalnego procesu patologicznego na podstawie oceny jego aktywności i charakteru zmian przewlekłych [29].

Wskazaniem do wykonania biopsji są: bezobjawowy białkomocz, krwinkomocz lub krwimocz trwały bądź epizodyczny o niejasnej etiologii [30].

Obraz bioptatu w mikroskopie świetlnym przedstawia najczęściej rozplem mezangium,

ogniskowe, segmentalne twerdnienie kłębuszków, rozplem i zapalenie endokapilarne, martwicę pętli naczyniowej, obecność półksiężyców oraz błoniasto-rozplemowe uszkodzenie w obrębie kłębuszków. W obrębie śródmiąższu i cewek stwierdza się ogniskowe zapalenie oraz ogniskowe włóknienie zrębu i zanik cewek. Podane cechy mogą współistnieć lub występować osobno i wykazywać zróżnicowane nasilenie [31].

Wobec braku jednolitej klasyfikacji zmian mikroskopowych w przebiegu choroby Bergera w 2009 roku międzynarodowe konsylium badaczy zaproponowało tzw. klasyfikację oksfordzką, w której wyróżniono cztery zmiany w obrazie bioptatu o największym znaczeniu predykcyjnym dla postępu choroby prowadzącego do niewydolności nerek. Kryteria te są niezależne od pozostałych danych klinicznych, dlatego stanowią ich dopełnienie:

- rozplem mezangium;
- segmentowe stwardnienie kłębuszka;
- rozplem endokapilarny;
- zanik cewek/zwłóknienie śródmiąższowe [32].

Zastosowanie metod immunofluorescencyjnych pozwala na wykrycie charakterystycznych złogów IgA, wraz z którymi mogą się również pojawić złogi składowej C3 dopełniacza [31]. W obrazie mogą także występować złogi IgG i IgM [31].

Nowe możliwości diagnostyczne związane z wczesnym wykrywaniem nefropatii IgA niesie rozwój technik proteomicznych. Badanie ilościowe i jakościowe wszystkich białek obecnych w moczu wnosi pełniejszą informację diagnostyczną niż badanie pojedynczych markerów białkowych. Proteomika oparta na spektrofotometrii mas zapewnia dużą przepustowość, co przy podjęciu dalszych badań może kwalifikować ją jako efektywną metodę diagnostyki przesiewowej [29].

Prowadzone są badania nad markerami, które po odpowiednim zweryfikowaniu mogłyby mieć w przyszłości znaczenie diagnostyczne. Jakkolwiek obecnie ich oznaczenie i pozytywny wynik nie stanowią jednego z kryteriów rozpoznania tej postaci glomerulopatii, jaką jest nefropatia IgA, dostarczają jednak informacji pozwalających dokładniej określić profil enzymatyczny osób z tą chorobą. Jednym z parametrów analizowanych w obserwacjach Zhao i wsp. była uboga w galaktozę IgA1 (GD-IgA1), oznaczana pod względem ilościowym w surowicy pacjentów. Przypisano jej negatywną rolę pod względem określania rokowania w przebiegu choroby, a także wykazano jej niezależność od pozostałych czynników rokowniczych [7].

▶▶ Nowe możliwości diagnostyczne związane z wczesnym wykrywaniem nefropatii IgA niesie rozwój technik proteomicznych. Badanie ilościowe i jakościowe wszystkich białek obecnych w moczu wnosi pełniejszą informację diagnostyczną niż badanie pojedynczych markerów białkowych. Proteomika oparta na spektrofotometrii mas zapewnia dużą przepustowość, co przy podjęciu dalszych badań może kwalifikować ją jako efektywną metodę diagnostyki przesiewowej ◀◀

Trwają poszukiwania metod diagnostycznych, których stosowanie wymagałoby jak najmniejszej inwazyjności w odniesieniu do ciała pacjenta. Wiąże się to z coraz większą świadomością możliwych powikłań okołozabiegowych związanych z przeprowadzeniem biopsji nerki, która jest obecnie niezbędna do ustalenia rozpoznania. W badaniach, które przeprowadzili Neprasova i wsp., określono zestaw siedmiu biomarkerów, których stężenia oznaczane w moczu pochodzącym od chorego z nefropatią IgA różniły się istotnie od tych oznaczanych u pacjentów z innymi postaciami chorób nerek [33]. Oprócz wspomnianej wcześniej GD-IgA1 skupiono się również na należącym do określonych siedmiu potencjalnych markerów siarczanie heparanu. Korelacji z podwyższonymi stężeniami u osób z chorobą Bergera upatruje się w roli tego związku w patogenezie IgAN, ponieważ zaobserwowano zależność między modyfikacjami siarczane heparanu a zmianami w reakcji zapalnej w przebiegu zarówno IgAN, jak i innych chorób nerek [34].

Ze względu na podobny patomechanizm powstawania nefropatii IgA oraz zapalenie naczyń związane z IgA (dawniej określane jako płamica Schönleina–Henocha) stanowią wyzwanie dla współczesnych diagnostów. Badanie przeprowadzone przez Moresco i wsp. dostarcza informacji na temat stężeń CD89 oraz TG2 oznaczanych w moczu u pacjentów, u których występują obie choroby, wskazując na niższe stężenia obu wskaźników w przypadku aktywnej postaci choroby Bergera oraz zapalenia naczyń związanego z IgA niż notowane u chorych w remisji [35]. Innym markerem powierzchniowym, którego ponad dziesięciokrotnie niższe stężenie w moczu chorych na nefropatię IgA zaobserwowali w swoich badaniach Samavat i wsp., jest CD44 [36]. Takie wyniki

wraz z informacjami, że stężenia te mogą być pomocne przy określaniu aktywności choroby [35], stanowią podstawę do dalszych analiz markerów powierzchniowych w kontekście diagnostyki nefropatii.

Liczne doniesienia dotyczące zmian stężeń różnych substancji biologicznych w materiale pochodzącym od chorego wymagają kolejnych weryfikacji w celu wprowadzenia ich na stałe do panelu diagnostycznego u osób, u których podejrzewa się rozwój nefropatii IgA. Obecnie w dalszym ciągu rozpoznanie opiera się głównie na metodach inwazyjnych, a marker prognostyczny rozwoju choroby, jakim jest proteinuria, stanowi główny wskaźnik rozstrzygający w zakresie decyzji dotyczącej rodzaju podjętego leczenia. Łatwe i szybkie oznaczenie białkomoczu oraz określenie GFR jest przyjętym w praktyce klinicznej parametrem, na podstawie którego obecnie prowadzi się pacjentów z chorobą Bergera.

PODSUMOWANIE

Na wystąpienie nefropatii IgA wpływa wiele różnych czynników, także genetycznych. Liczne badania donoszą, że obecność pewnych polimorfizmów może mieć znaczenie w zachorowalności na IgAN, natomiast u osób ze zdiagnozowaną nefropatią IgA może wykazywać działanie protekcyjne albo — wręcz przeciwnie — przyspieszać progresję choroby. Metodą referencyjną w diagnostyce choroby Bergera jest obecnie badanie histopatologiczne wycinka nerki, które wiąże się z ryzykiem licznych powikłań. Potrzebne są dodatkowe badania nad biomarkerami oznaczanymi w innym materiale biologicznym, które umożliwiłyby ustalenie rozpoznania przy zastosowaniu mniej inwazyjnych metod.

STRESZCZENIE

Nefropatia IgA należy do najczęściej występujących pierwotnych chorób kłębuszków nerkowych. W Europie stanowi do 30% wszystkich pierwotnych glomerulopatii. Chorobę Bergera cechuje różne tempo rozwoju; w niektórych przypadkach doprowadza ona do skrajnej niewydolności nerek. Nefropatia IgA ma podłoże wielo-

czynnikowe, pewną rolę w jej powstawaniu przypisuje się różnym genom. Obecnie do ustalenia rozpoznania konieczne jest wykonanie badania histopatologicznego biopsji nerki. W niniejszym artykule omówiono podłoże genetyczne oraz diagnostykę nefropatii IgA.

Forum Nefrol 2019, tom 12, nr 4, 229–236

Słowa kluczowe: nefropatia IgA, rola genów, niewydolność nerek, immunoglobulina A

- Soares M.F. An update on pathology of IgA nephropathy. *J. Bras. Nefrol.* 2016; 38: 435–440.
- Zhang L., Han C., Yei F. i wsp. Plasma gelsolin induced glomerular fibrosis via the TGF- β 1/Smads signal transduction pathway in IgA nephropathy. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18: 390.
- Kiryuk K., Li Y., Sanna-Cherchi S. i wsp. Geographic differences in genetic susceptibility to IgA nephropathy: GWAS replication study and geospatial risk analysis. *PLoS Genet.* 2012; 8:6: e1002765.
- Nolin L., Courteau M. Management of IgA nephropathy: evidence-based recommendations. *Kidney Int. Suppl.* 1999; 55: S56–S62.
- Suzuki H., Fan R., Zhang Z. i wsp. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J. Clin. Invest.* 2009; 119: 1668–1677.
- Gharavi A.G., Moldoveanu Z., Wyatt R.J. i wsp. Aberrant IgA1 glycosylation is inherited in familial and sporadic IgA nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19: 1008–1014.
- Zhao N., Hou P., Lv J. i wsp. The level of galactose-deficient IgA1 in the sera of patients with IgA nephropathy is associated with disease progression. *Kidney Int.* 2012; 82: 790–796.
- Suzuki Y., Matsuzaki K., Suzuki H. i wsp. Serum levels of galactose-deficient immunoglobulin (Ig) A1 and related immune complex are associated with disease activity of IgA nephropathy. *Clin. Exp. Nephrol.* 2014; 18: 770–777.
- Mizerska-Wasiak M., Gajewski Ł., Cichoń-Kawa K. i wsp. Serum GD IgA1 levels in children with IgA nephropathy and Henoch–Schönlein nephritis. *Cent. Eur. J. Immunol.* 2018; 43: 162–167.
- Miyata T., Nangaku M., Suzuki D. i wsp. A mesangium-predominant gene, megsin, is a new serpin upregulated in IgA nephropathy. *J. Clin. Invest.* 1998; 102: 828–836.
- Suzuki D., Miyata T., Nangaku M. i wsp. Expression of megsin mRNA, a novel mesangium-predominant gene, in the renal tissues of various glomerular diseases. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 2606–2613.
- Xia Y., Li Y., Du Y. i wsp. Association of MEGSIN 2093C–2180T haplotype at the 3' untranslated region with disease severity and progression of IgA nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 1570–1574.
- Maixnerová D., Merta M., Reiterová J. i wsp. The influence of two megsin polymorphisms on the progression of IgA nephropathy. *Folia Biol.* 2008; 54: 40–45.
- Wei L.T., Fu R.G., Gao J. i wsp. Association of megsin gene variants with IgA nephropathy in Northwest Chinese population. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2694.
- Yoshioka K., Takemura T., Murakami K. i wsp. *In situ* expression of cytokines in IgA nephritis. *Kidney Int.* 1993; 44: 825–833.
- Lee E.Y., Yang D.H., Hwang K.Y. i wsp. Is tumor necrosis factor genotype (TNFA2/TNFA2) a genetic prognostic factor of an unfavorable outcome in IgA nephropathy? *J. Korean Med. Sci.* 2001; 16: 751–755.
- Wei S.S., Sinniah R. Adalimumab (TNF α inhibitor) therapy exacerbates IgA glomerulonephritis acute renal injury and induces lupus autoantibodies in a psoriasis patient. *Case Rep. Nephrol.* 2013; 2013: 812781.
- Bhagat Singh A.K., Jeyaruban A.S., Wilson G.J. i wsp. Adalimumab-induced IgA nephropathy. *BMJ Case Rep.* 2019; 12: e226442.
- Kluger N., Du-Thanh A., Bessis D. i wsp. Psoriasis-associated Ig A nephropathy under infliximab therapy. *Int. J. Dermatol.* 2015; 54: e79–e80.
- Niemir Z.I., Stein H., Noronha I.L. i wsp. PDGF and TGF beta contribute to the natural course of human IgA glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1995; 48: 1530–1541.
- Hahn W.H., Cho B.S., Kim S.D. i wsp. Interleukin-1 cluster gene polymorphisms in childhood IgA nephropathy. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 1329–1336.
- Watanabe M., Iwano M., Akai Y. i wsp. Association of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism with IgA nephropathy. *Nephron* 2002; 91: 744–746.
- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kineret> [dostęp: 05.06.2019].
- Ling Y.H., Krishnan S.M., Chan C. i wsp. Anakinra reduces blood pressure and renal fibrosis in one kidney/DOCA/salt-induced hypertension. *Pharmacol. Res.* 2017; 116: 77–86.
- Bantis C., Heering J.P., Aker S. i wsp. Association of interleukin-10 gene G-1082A polymorphism with the progression of primary glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2004; 66: 288–294.
- Kitching A.R., Katerelos M., Mudge S.J. i wsp. Interleukin-10 inhibits experimental mesangial proliferative glomerulonephritis. *Clin. Exp. Immunol.* 2002; 128: 36–43.
- Zhang Z., Wang H., Zhang L. i wsp. Serum levels of soluble ST2 and IL-10 are associated with disease severity in patients with IgA nephropathy. *J. Immunol. Res.* 2016; 2016: 6540937.
- Gao J., Wei L., Fu R. i wsp. Association of interleukin-10 polymorphisms (*rs1800872*, *rs1800871*, and *rs1800896*) with predisposition to IgA nephropathy in a Chinese Han population: a case-control study. *Kidney Blood Press. Res.* 2017; 42: 89–98.
- Haubitz M., Wittke S., Weissinger E.M. i wsp. Urine protein patterns can serve as diagnostic tools in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2005; 67: 2313–2320.
- Manno C., Strippoli G., D'Altri C. i wsp. A novel simpler histological classification for renal survival in IgA nephropathy: a retrospective study. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 49: 763–775.
- Roberts I., Cook H.T., Troyanov S. i wsp. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int.* 2009; 76: 546–556.
- A Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Cattran D.C., Coppo R., Cook H.T. i wsp. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int.* 2009; 76: 534–545.
- Neprasova M., Maixnerova D., Novak J. i wsp. Toward non-invasive diagnosis of IgA nephropathy: a pilot urinary metabolomic and proteomic study. *Dis. Markers* 2016; 2016: 3650909.
- Celie J.W., Reijmers R.M., Slot E.M. i wsp. Tubulointerstitial heparan sulfate proteoglycan changes in human renal diseases correlate with leukocyte influx and proteinuria. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2008; 294: F253–F263.
- Moresco R.N., Speeckaert M.M., Zmonarski S.C. i wsp. Urinary myeloid IgA Fc alpha receptor (CD89) and transglutaminase-2 as new biomarkers for active IgA nephropathy and Henoch–Schönlein purpura nephritis. *BBA Clin.* 2016; 5: 79–84.
- Samavat S., Kalantari S., Nafar M. i wsp. Diagnostic urinary proteome profile for immunoglobulin A nephropathy. *Iran J. Kidney Dis.* 2015; 9: 239–248.